

## Multidisipliner yaklaşım ile papillon lefevre sendromu: 6 yıllık takip

### Papillon lefevre syndrome with multidisciplinary approach: 6 years follow-up

Buse Ayşe Serin<sup>1</sup>, Muharrem Cem Doğan<sup>1</sup>, Volkan Çiftçi<sup>1</sup>, Onur Özçelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Diş hekimliği fakültesi Pedodonti AD, Adana

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Diş hekimliği fakültesi Periodontoloji AD, Adana

#### Özet

Papillon Lefevre sendromlu (PLS) bir çocuk hastanın 6 yıllık tedavi ve takip süreci sunulmuştur. Papillon Lefevre sendromu, palmoplantar hiperkeratoz ve dişlerin erken kaybı ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. 2005 yılında kliniğimize yönlendirilen çocuk hastaya klinik, immunolojik ve hematolojik bulguların sonucunda hastaya PLS teşhisi konulmuştur. Tedavinin ilk aşamasında genel anestezi altında bütün süt dişleri çekilmiştir. Dişsiz periyodu takiben hastaya çocuk protezi uygulaması yapılmış ve daimi dişler sürmeye başladıkça protezi modifiye edilmiştir. Ayrıca distal vidalı verenli müteharik aparey ile yer açma tedavisine başlanmıştır. Hasta rutin kontrollerine devam etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Papillon Lefevre Sendromu; Juvenil Periodontitis; Tedavi

#### Giriş

Papillon Lefevre sendromu (PLS) periodontitis ve palmo–plantar keratozisle karakterize otozomal resesif geçiş gösteren ve nadir rastlanan bir sendromdur (1–4/ milyon)(1). Bulguları arasında ayak tabanı ve avuç içlerinde simetrik keratodermi ile birlikte, hızlı gelişen periodontitise bağlı oluşan süt ve daimi dişlerin kaybı yer alır. Bazen lezyonlar el ve ayak sırtına yayılabilir, psöriaziform değişiklikler gösterebilir. Ayak tabanı avuç içine göre daha şiddetli tutulum gösterir. Keratodermi, ağız içi bulgularından önce başlar. Semptomlar genellikle 2–4 yaşlarında ortaya çıkar ve hem süt hem de daimi dişlenme döneminde dişleri etkiler(2).

PLS ile ilgili genetik defektin otozomal resesif geçişli olan ve 11. kromozomun uzun kolunda lokalize (11q14) Cathepsin C genindeki mutasyondan kaynaklandığı gösterilmiştir(3,4,5).

PLS tanısının konulabilmesi için ağız içi ve radyolojik muayene ile birlikte dermatolojik ve sistemik muayene (immunolojik, hematolojik ve mikrobiyolojik laboratuvar testleri) yapılması gerekmektedir.

#### Abstract

This paper presents treatment planning and 6 years follow-up of a patient with Papillon Lefevre syndrome (PLS). Papillon Lefevre syndrome is a rare autosomal recessive syndrome characterized by palmoplantar hyperkeratosis and premature tooth loss. As a result of clinical, immunological and hematological findings, the patient referred to our department in 2005, was diagnosed as PLS. The preliminary phase of the treatment consisted of extraction of all primary teeth under general anaesthesia. Following the edentulous period, a removable denture was delivered. The denture was modified as permanent teeth erupted. Additionally, removal appliance with distal screw was applied. The patient is still under maintenance.

**Keywords:** Papillon Lefevre Syndrome; Juvenil Periodontitis; Treatment

Bu olgu sunumunda PLS tanısı alan bir çocuk hastanın 6 yıllık tedavi ve takip süreci anlatılmıştır.

#### Olgu sunumu

5 yaşındaki kız çocuğu Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı Kliniği'ne bazı dişlerinin kendiliğinden düşmesi ve kalan dişlerinde sallanma şikayeti ile başvurmuştur. Alınan anamnezde tanı almış, tetkik edilen veya bilinen bir sistemik hastalığı olmadığı ancak avuç içlerinde ve topuklarında uzun süredir ağrılı yaralar olduğu öğrenilmiştir. Hastanın velisi bu yaralar için doktora gitmediklerini, çocuğun herhangi bir tedavi görmediğini söylemiştir.

Hastanın ekstraoral muayenesinde, el, ayak, dirsek ve dizlerinde hiperkeratotik alanlar ve çatlaklar gözlemlenmiştir (Resim 1).



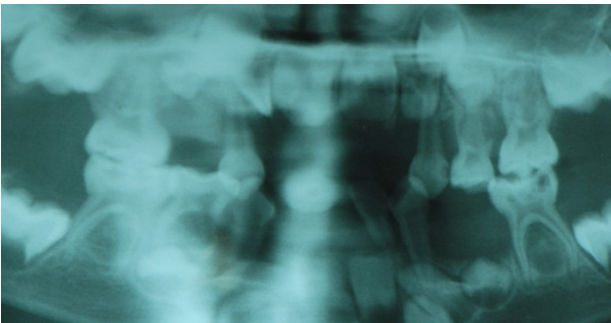
**Resim 1:** Hastanın kliniğimize ilk başvurduğunda çekilmiş olan fotoğrafta avuç içinde hiperkeratotik alanlar izlenmektedir.

Yapılan ağız-ıçi klinik muayenede, dişetlerinde spontan kanamalarla karakterli şiddetli inflamasyon varlığı ve dişlerde ileri derecelerde mobilite tespit edilmiştir. Oral hijyenin zayıf olduğu gözlenen hastada süt santrallerin ve sol alt süt 1. molar dişinin olmadığı kaydedilmiştir (Resim 2).



**Resim 2:** Hastanın yapılan ilk muayenesinde ağız içi görüntüsü.

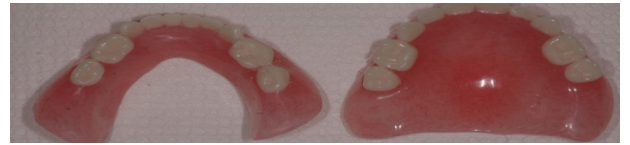
Geriye kalan süt dişlerinde ortalama 10 mm'lik derin cepler gözlenmiştir. Süt molar dişlerinde derin çürükler teşhis edilmiştir. Panoramik ve periapikal filmlerle yapılan radyografik değerlendirmede ise tüm dişleri tutan ileri derecede alveoler kemik rezorbsiyonu belirlenmiştir (Resim 3).



**Resim 3:** Hastanın ilk muayenesinde alınan panoramik film görüntüsü. Kemik yıkımı net bir şekilde izlenmektedir.

Hasta sistemik değerlendirmelerin yapılması amacıyla Dermatoloji ve Pediatri Bölümleri'ne konsulte edilmiştir. Tam kan sayımı, nötrofil fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testi, kanda bilirubin, alkalen fosfataz, CD 2, 3, 4, 5, 8, 11b, 16 ve 19, HLA-DR ve immünglobulin tetkikleri yapılmıştır. Yapılan analizler, alkalen fosfataz (630 U/L) ve total IgE (363.79 IU/ml) seviyesi normal değerlerinin üzerinde, bunların haricindeki tüm değerlerin ise normal seviyede olduğunu göstermiştir. Tarafımızdan alınan plak örneklerine mikrobiyoloji bölümü tarafından BANA testi (N-benzoyl-DL-arginine-naphthylamide) uygulanarak yoğun Porphyromonas gingivalis, Bacteriodes forsythus ve Treponema denticola varlığı gösterilmiştir. Hastanın pediatri bölümü tarafından yapılan muayenesinde mental ve fiziksel gelişiminin normal olduğu saptanmıştır. Kardiyolojik problem bulgusuna rastlanmamıştır. Klinik ve laboratuvar bulguları sonucunda PLS teşhisi ile takip altına alınmıştır. PLS tanısı konulduktan sonra hastanın ekstremitelerindeki hiperkeratotik lezyonlar için dermatoloji bölümü tarafından hastaya oral 0,4 mg/kg asitretin reçete edilmiştir. Asitretin tedavisi 2 ay boyunca devam etmiştir. Asitretin kullanımından sonra hastanın hiperkeratotik lezyonlarının azaldığı gözlenmiştir. Hastanın takip süreci boyunca, özellikle kış aylarında ağrılı hale gelen dermatolojik lezyonları için hastaya dermatoloji bölümü tarafından salsilik asit ve steroid içeren topikal antiinflamatuvar kremler ve keratolitik ajanlar reçete edilmektedir.

Dental tedavi: Hastanın dental tedavi planması periodontoloji ve pedodonti bölümleri tarafından yapılmıştır. Şiddetli inflamasyon, derin periodontal cepler ve ileri kemik kaybı nedeniyle tüm süt dişlerinin genel anestezi altında çekilmesinin ardından 2 hafta süren sistemik doksisisiklin ve metranidazol tedavisi uygulanmıştır(6). Çekim bölgelerinin iyileşmesinden yaklaşık olarak 3 ay kadar sonra hastaya akrilik tam protez yapılmıştır(7) (Resim 4-5).



**Resim 4:** Akrilik üst-alt tam protez



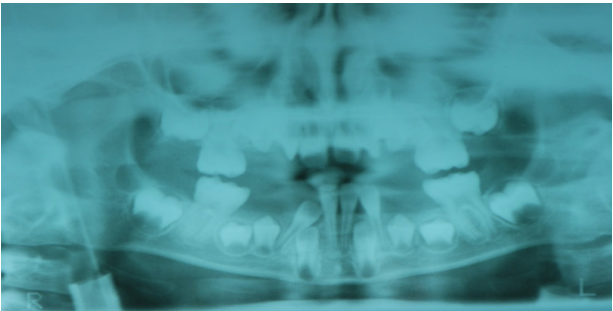
**Resim 5:** Akrilik üst-alt tam protez

Protez hastaya teslim edildikten sonra ilk kontrol 1 hafta sonra yapılmıştır. Pedodonti bölümü tarafından 3'er aylık arayla yapılan düzenli takipleri sırasında protezi kontrol edilmiş, sürmesi yaklaşmış olan dişlere karşılık gelecek olan protezin yeri belirlenerek gerekli modifikasyonlar yapılmış, sürmekte olan daimi dişleri hem klinik hem de -sürecek olan daimi diş bölgesinden periapikal radyograf çekilerek- radyografik olarak kontrol edilmiştir. Daimi dişlerinin sürmesiyle birlikte hastaya günde iki kere %0,2'lik klorheksidin glukonat ile ağız gargarası yapması önerilmiştir ve 6 aylık aralıklarla topikal flor uygulaması yapılmıştır (Resim 6).



**Resim 6:** Daimi dişlerin sürmeye başladığı dönemde ağız içi görünümü.

Ayrıca daimi dişleri sürmeye başladıktan, muhtemel gelişebilecek periodontitisi önlemek amacıyla, sonra her 3 aylık dönemde 2 haftalık kombine amoksisilin+metranidazol oral süspansiyon şeklinde antibiyotik profilaksi uygulanmıştır(6). Yapılmış olan klinik ve radyografik değerlendirmede hastanın alt çene daimi kanin dişlerinin lateral dişlerinin yerine sürmüştüğü görülmüş olup (Resim 7)



**Resim 7:** Hastadan kontrolde alınan panoramik radyografisi.

hastada distal vidalı verimli müteharik aparey ile yer açma tedavisine başlanmıştır (Resim 8).



**Resim 8:** Yapılan son kontrolde hastanın ağız içi görüntüsü.

Pedodonti bölümü tarafından takip edilen hasta kontroller sırasında periodontoloji bölümüne de yönlendirilmiştir. Periodontoloji bölümü tarafından yapılan son kontrolde daimi dişleri sürmekte olan hastada gingivitis, cep oluşumu, mobilite, alveolar kemik atrofisi bulgularına rastlanmamıştır. Hastanın 3'er aylık arayla yapılan rutin kontrolleri devam etmektedir.

#### Tartışma

Papillon-Lefevre sendromu palmoplantar keratoderma ve yaygın periodontitisle karakterize bir sendromdur(8). Mental retardasyon, hiperhidrozis, derinin ve iç organların piyojenik enfeksiyonları sendrom tablosunda görülebilen durumlardır (9).

Papillon-Lefevre sendromunda görülen periodontal ve dermatolojik belirtilerden Cathepsin C genindeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır(10). Cathepsin C geni bakterilerin fagositozu, fagositik hücrelerin ve T lenfositlerin aktivasyonu gibi çok çeşitli immun ve inflamatuvar yanıtlarla ilgilidir. Cathepsin C geni avuç içi, ayak tabanı, dizler ve oral keratinize gingiva gibi epitel dokulardan eksprese edilmektedir. Bu nedenle bu genin eksikliğinde bu bölgelerin doku bütünlüğünde bozukluklar meydana gelmektedir. Cathepsin C genindeki mutasyondan kaynaklanan diş eti ve bağlantı epitelindeki yapısal defektler, virulan mikrobiyal enfeksiyon karşısında zayıf konak savunması sonucu dişlerin kaybına neden olabilir(11). Bu vakada sunulan hastanın tanı aşamasında Cathepsin C geni ile ilgili genetik tarama yapılmamıştır. Bu gendeki defektle ilgili tarama yapılması devam etmekte olan rutin kontrolleri için planlanmaktadır.

Papillon Lefevre sendromunda görülen periodontal harabiyetten konak savunmasını sorumlu tutan çalışmalarda polimorfonukleer lökositlerde (PMNL) kemotaktik ve fagositik fonksiyonun baskılanmış olması, düşük integrin ekspresyonu ve artmış süperoksit üretimini kapsayan immünolojik fonksiyon bozukluklarına dikkat çekmektedirler(12,13,14,15). Bu çalışmaların aksine

PMNL kemotaksis fonksiyonunun normal olduğunu ve periferallenfositpopulasyonlarında bir fark gözlenmediğini rapor eden çalışmalar da mevcuttur(16,17,18,19). PLS'ye bağlı periodontitisten mevcut olan mikrobiyal florayı sorumlu tutan araştırmalarda, periodontal ceplerden elde edilen subgingival plak örneklerinde *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'a ek olarak, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola* ve *Prevotella intermedia* gibi periodontitis patogeneğinde rol oynayan patojenlerin varlığı bildirilmektedir(20,21,22,23).

Papillon Lefevre sendromunun ayırıcı tanısında premature periodontal bozukluklar ve palmoplantar keratodermilerin birlikte görüldüğü sendromlar gözden geçirilmelidir. Prepubertal periodontitis ve palmoplantar hiperkeratozisle karakterize bir sendrom olan Hiam–Munk Sendromunda Cathepsin C geninde mutasyona rastlanmaktadır(24). Hiam–Munk sendromu PLS'den araknodaktili, tırnakların atrofi ve el falanjarında deformiteler ile ayılır. Erken yaşta (1–5 yaş) diş kaybı görülebilen ve ayırıcı tanıda gözden geçirilmesi gereken hastalıklara lösemi, nötropeni, hipofosfatazi, Langerhans hücre histiyositozisi, Chediak Higashi sendromu örnek olarak verilebilir. Keratinize bölgelerde görülen dermatolojik lezyonlar ise psöriazis ile benzemesi nedeniyle ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Papillon Lefevre sendromu tanısı alan hastanın dental tedavisi için çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Ancak etkin bir tedavi yöntemi henüz bildirilmemiştir. PLS'li hastaların tedavisinin diş hekimliği ile ilgili olan kısmında, patojen oral mikrobiyal floranın temizlenmesi ve kalan veya sürececek olan dişlerin periodontal enfeksiyondan etkilenmeden ağızda kalması amaçlanmaktadır. Hem mekanik olarak dental girişimlerde bulunmak hem de ilaç tedavisinin uygulanması önerilmekte olan tedavi prosedurlarının ortak noktasıdır. Literatürde süt dişlerinin çekilerek tüm patojenlerin elimine edilmesini sağlayıp daimi dişlerin enfeksiyondan etkilenmeden sürmesini amaçlayan, cerrahi olmayan periodontal tedavi ile sistemik ve lokal antimikrobiyal tedavinin kombine edilmesini ve deri lezyonlarında da olumlu etkisi olan sentetik retinoidlerin kullanımını öneren çeşitli tedavi prosedürleri bulunmaktadır(25,26,27). Trimethoprim, sulfamethoxazole ve tetrasiklin grubu antibiyotikler PLS'de periodontal harabiyete neden olan organizmalara karşı etkili olan antibiyotiklerdir. Bu olguda süt dişlerinin çekilmesinin ardından, PLS'de periodontal enfeksiyonlardan sorumlu patojenlere karşı kullanılan kombine antibiyotik tedavisi uygulanarak oral mikrobiyal floranın patojen mikroorganizmalardan temizlenmesi amaçlanmıştır. Etreinat, izotretinoin ve asitretin ile palmoplantar ve periodontal lezyonları başarılı olarak

tedavi edildiği bildirilmektedir. Hastaya dermatoloji bölümünün konsültasyonu, dermatolojik problemlerin ve gingival inflamasyonun tedavisinde olumlu etkisi olduğu görülen, acitretin reçete edilmiştir(28,29). Ancak oral retinoidlerin uzun dönemli kullanılmasının saç kaybı, eklem ağrıları, ağız köşelerinde yaralar, tendinöz kalsifikasyonlar ve teratojenik etkisinin bulunması gibi yan etkileri olmaktadır(30,31,32).

Bu vakada hastanın kanin dişlerinden kaynaklanan anterior çapraşıklığını önlemek amacıyla distal vidalı verenli müteharik aparey ile yer açma tedavisine başlanmıştır. PLS'li hastalarda ortodontik uygulamaların yapıldığı çalışmalara bakıldığında periodontal hastalık elime edilip aktif olarak ataçman kaybı durdurulduğunda hastalar ortodontik tedavi açısından değerlendirilip planlama yapılabileceği sonucu çıkarılabilir(33,34). Daimi dişlerdeki sürme zamanlarındaki gecikmeler ortodontik tedavinin başlama zamanında tartışmalara yol açmaktadır. Daimi dişlerde rezorbiyon riski müteharrik aparey uygulamasını daha cazip hala getirmiş olsa da düşük kuvvetli seviyeleme arkları ve 2x4 ortodontik mekanikler PLS'li hastaların başlangıç tedavisi için endike durumdadır. Ortodontik tedavi sırasında 6 haftada bir diş eti seviyesi ve ataçman kontrolü yapılmalıdır(35). Yapılan son kontrolde hastanın oral hijyeninin iyi durumda olduğu, mevcut daimi dişlerin periodontal açıdan stabil olduğu görülmüştür.

Papillon Lefevre sendromunda görülen hiperkeratotik lezyonlar erken olarak doğumdan sonraki 3 aylık dönemde görülebilir ama palmoplantar hiperkeratoz veşiddetli periodontitis genellikle aynı anda başlamaktadır. PLS'nin prognozu ise süt dişlerinin sürmesiyle birlikte diş eti inflamasyonu başlar. Bunu hızlı bir şekilde periodontal yıkım, yaygın kemik yıkımı ve süt dişlerinin erken kaybı takip eder. Süt dişleri tamamen kaybedildikten ve çekildikten sonra diş eti normal yapısına döner. Daimi dişlerin sürmesinin başlamasıyla aynı yıkım döngüsü yaklaşık olarak 14–15 yaşına kadar devam eder ve hasta dişsiz hale gelir(36,37). Bunun aksine periodontal yıkımın geç dönemde başladığı PLS olguları da rapor edilmiştir (38,39,40).

Hastamızın daimi dişleri sürmesiyle birlikte yapılan kontrollerde mobilite, ataçman kaybı, cep oluşumu bulgularına rastlanmaması erken dönemde uygulanan tedavi planlamasına bağlı olarak patojen oral mikrofloranın kontrol altına alınmasına, hastanın düzenli kontrolleri ile sağlanan oral hijyene ve yapılan tedavi planlamasına bağlanabilir.

Papillon Lefevre sendromu çocuk hastanın tedavi yaklaşımı ve tedavinin başarısı bireye özgü çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle tedavi planlamasının multidisipliner olarak ileriye yönelik yapılması ve hastanın düzenli olarak takip

edilmesi önem kazanmaktadır. Bu olgunun sunumu ile PLS gibi farklı sistemleri tutan hastalıkların teşhisinde ve tedavisinde multidisipliner çalışma ile birlikte, doğru ve yeterli bir anamnezin, sistemik muayenenin ve düzenli kontrollerle hastanın takip edilmesinin önemi vurgulanmaktadır.

### Kaynaklar

1. Papillon MN, Lefevre B. Two cases of familial symmetric palmoplantar keratosis (Maleda's disease) in a brother and his sister. Alterations in both cases (French) Bull Soc Francaise Dermatologie Syphiligraphie 1924; 31: 81–84.
2. Gorlin RJ, Sedano H, Anderson VE. The syndrome of palmarplantar hyperkeratosis and premature periodontal destruction of the teeth. J Pediatr 1964; 65: 895–908.
3. Hart TC, Bowden DW, Ghaffar KA, et al. Sublocalization of the Papillon–Lefevre syndrome locus on 11q14–q21. American Journal of Medical Genetics 1998; 79: 134–139.
4. Hart TC, Walker SJ, Bowden DW. An integrated physical and genetic map of the PLS locus interval on chromosome 11q14. Mammalian Genome 2000; 11: 243–246.
5. Hart TC, Hart PS, Michalec MD, et al. Localisation of a gene for prepubertal periodontitis to chromosome 11q14 and identification of a cathepsin C gene mutation. Journal of Medical Genetics 2000; 37: 95–101.
6. Dalgıç B, Bukulmez A, Sarı S. Eponym Papillon–Lefevre syndrome Eur J Pediatr 2011; 170:689–691.
7. Kressin S, Herforth A, Preis S, Wahn V, Lenard HG. Papillon–Lefèvre syndrome – successful treatment with a combination of retinoid and concurrent systematic periodontal therapy: case reports. Quintessence International 1995; 26: 795–803
8. Lee MR, Wong LCF, Fischer GO. Papillon le–fevre syndrome treated with acitretin. Australasian journal of dermatology. 2005; 46,199–201.
9. Haneke E. The Papillon–Lefevre syndrome: keratosis palmoplantaris with periodontopathy. Report of a case and review of cases in the literature. Hum Genet. 1979; 51: 1–35.
10. de Haar SF, Tigchelaar–Guter W, Everts V, Beertsen W. Structure of the periodontium in cathepsin C–deficient mice. Eur j oral sci 2006; 114: 171–173
11. Özçelik O, Haytaç MC. Papillon–Lefevre Sendromu ile ilişkili periodontitis olgusu: 1 yıllık takip. AÜ Diş Hek. Fak. Derg. 2006; 33(1): 127–133.
12. Wiebe CB, Hakkinen L, Putnins EE, Walsh P, Larjava HS. Successful periodontal maintenance of a case with Papillon–Lefevre syndrome: 12–year follow–up and review of the literature. J Periodontol 2001; 72: 824–30.
13. Hart TC, Shapira L. Papillon–Lefevre syndrome. Periodontol 2000 1994; 6: 88–100.
14. Firatli E, Tuzun B, Efeoglu A. Papillon–Lefevre syndrome. Analysis of neutrophil chemotaxis. J Periodontol 1996; 67: 617–20.
15. Soskolne WA, Stabholz A, Van Dyke TE, Hart TC & Meyle J. Partial expression of the Papillon–Lefevre syndrome in 2 unrelated families. J Clin Periodontol 1996; 23: 764–9.
16. Lyberg T. Immunological and metabolic studies in two siblings with Papillon–Lefevre syndrome. J Periodontol Res 1982; 17: 563–8.
17. Preus HR, Morland B. In vitro studies of monocyte function in two siblings with Papillon–Lefevre syndrome. Scand J Dent Res 1987; 95: 59–64.
18. Celenligil H, Kansu E, Ruacan S & Eratalay, K. Papillon–Lefevre syndrome. Characterization of peripheral blood and gingival lymphocytes with monoclonal antibodies. J Periodontol 1992; 19: 392–7.
19. Firatli E, Gurel N, Efeoglu A. Papillon–Lefevre syndrome. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets. J Clin Periodontol 1996; 23: 823–25.
20. Pacheco JJ, Coelho C, Salazar F, Contreras A, Sloths J, Velazco CH. Treatment of Papillon–Lefevre syndrome periodontitis. J Clin Periodontol. 2002 Apr; 29(4): 370–4.
21. Albandar JM, Khattab R, Monem F, Barbuto SM, Paster BJ. The Subgingival Microbiota of Papillon–Lefevre Syndrome. J Periodontol. 2011 Dec 5. [Epub ahead of print]
22. Colombo AP, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, Socransky SS, Hasturk H, Van Dyke TE, Dewhirst F, Paster BJ. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. J Periodontol. 2009 Sep; 80(9): 1421–32.
23. Robertson KL, Drucker DB, James J, Blinkhorn AS, Hamlet S, Bird PS. A microbiological study of Papillon–Lefevre syndrome in two patients. J Clin Pathol. 2001 May; 54(5): 371–6.
24. Pirgon Ö, Atabek ME, Sert A. Papillon–Lefevre Sendromu: Olgu Sunumu. Erciyes Tıp Dergisi 2007; 29(6): 478–481

25. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 1990: 853–855.
26. Wara–Aswapati N, Lertsirivorakul J, Nagasawa T, Kawashima Y, Ishikawa I. Papillon–Lefevre syndrome: serum immunoglobulins G (IgG) subclass antibody response to periodontopathic bacteria. A case report. *Journal of Periodontology* 2001; 72: 1747–1754.
27. Stabholz A, Taichman S, Soskolne WA. Occurrence of actinobacillus actinomycetemcomitans and anti-leukotoxin antibodies in some members of an extended family affected by Papillon–Lefevre syndrome. *J Periodontol* 1995; 66: 653–657.
28. Eickholz P, Kugel B, Pohl S, Naher H, Staehle HJ. Combined mechanical and antibiotic periodontal therapy in a case of Papillon–Lefevre syndrome. *J Periodontol* 2001; 72: 542–549.
29. Bani M, Akal N. Papillon Lefevre Sendromu:2 Olgu Sunumu. *GÜ Diş Fak Derg* 2009;26(2):117–23.
30. Siragusa M, Romano C, Batticane N, Batolo D, Schepis C. A new family with Papillon–Lefevre syndrome: effectiveness of etretinate treatment. *Cutis* 2000; 65:151–155.
31. Dhanrajani PJ. Papillon–Lefevre syndrome: clinical presentation and a brief review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108(1):1–7.
32. Al–Khenazan S. Papillon–Lefevre syndrome: the response to acitretin. *Int J Dermatol* 2002; 41:938–941.
33. Lux CJ, Kugel B, Komposch G, Pohl S, Eickholz P. Orthodontic Treatment in a Patient With Papillon–Lefèvre Syndrome. *Journal of Periodontology* 2005; 76(4): 642–650.
34. Bin Dayel AN. Cephalometric findings in patients with Papillon–Lefèvre syndrome. *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics* 2008; 134(1): 138–144.
35. Toygar HU, Kircelli C, Firat E, Guzeldemir E. Combined therapy in a patient with Papillon–Lefèvre syndrome: a 13–year follow–up. *J Periodontol* 2007;78(9):1819–24.
36. Alpaslan AA, Gül Ü, Akbay G, Karabay Y. Papillon–Lefevre Sendromu: Kardeş İki Olgunun Sunumu. *T Klin Dermatoloji* 1995; 5: 28–32.
37. Uçmak D, Yeşilova Y, Er MN, Dal T. Papillon–lefevre sendromlu üç olgu. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011;2(2):222–4.
38. Pilger U, Hennies HC, Truschnegg A, Aberer E. Late–onset Papillon–Lefevre syndrome without alteration of the cathepsin C gene. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 240–243.
39. Willett L, Gabriel S, Kozma C, Bottomley WK. Papillon–Lefevre: report of a case. *J Oral Med* 1985; 40: 43–45.
40. Yazdanfar A, Farahnaki S. Late–onset Papillon–Lefevre syndrome with pyogenic liver abscesses: report of one case. *Int J Dermatol.* 2009;48(1):76–8.